

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00808

• 短篇论著 •

## <sup>99</sup>锝-亚甲基二膦酸盐联合甲泼尼龙治疗甲状腺相关眼病疗效分析

王 玲, 陈梨萍, 邢健强

海南医学院附属医院眼科, 海口 570102

**[摘要]** **目的** 观察<sup>99</sup>锝-亚甲基二膦酸盐注射液(<sup>99</sup>Tc-MDP, 商品名:云克)联合甲泼尼龙琥珀酸钠粉针治疗甲状腺相关眼病(TAO)的疗效。**方法** 将病程都在1年以内的42例TAO患者随机分为2组;实验组应用<sup>99</sup>Tc-MDP联合甲泼尼龙琥珀酸钠粉针冲击治疗,口服泼尼松片40 mg/d,1个月后停药;对照组应用甲泼尼龙琥珀酸钠粉针冲击治疗,口服泼尼松片40 mg/d,4个月后停药。评价治疗前后两组患者的突眼度及TAO眼病活动性,并进行组间比较。**结果** 两组TAO的临床症状均有改善,其中在突眼度方面,实验组有效率为90.9%(20/22),对照组有效率为65%(13/20),两组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。而两组TAO眼病活动性治疗效果比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。实验组未出现与<sup>99</sup>Tc-MDP有关的不良反应。**结论** <sup>99</sup>Tc-MDP联合甲泼尼龙治疗甲状腺相关眼病在突眼度的改善方面具有较好的疗效,无明显不良反应,同时缩短了糖皮质激素的使用疗程。

**[关键词]** <sup>99</sup>锝-亚甲基二膦酸盐;甲泼尼龙;Graves眼病**[中图分类号]** R 581.11 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)07-0808-02

### <sup>99</sup>Tc-MDP combined with methylprednisolone sodium succinate in treatment of thyroid-associated ophthalmopathy: an analysis of clinical efficacy

WANG Ling, CHEN Li-ping, XING Jian-qiang

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, Hainan, China

**[Abstract]** **Objective** To observe the efficacy of technetium-99 methylenediphosphonate (<sup>99</sup>Tc-MDP) combined with methylprednisolone sodium succinate (MSS) on thyroid-associated ophthalmopathy (TAO). **Methods** Totally 42 TAO patients with a disease course less than 1 years were randomly divided into two groups; the experimental group was treated with <sup>99</sup>Tc-MDP combined with MSS (40 mg/d for one month) and the control group was treated with MSS alone (40 mg/d for four months). The degree of exophthalmos and TAO activity were observed before and after treatment and were compared between the two groups. **Results** The clinical symptoms of TAO were improved in both groups. The effective rate for exophthalmos degree was 90.9% (20/22) in the experimental group and 65% (13/20) in the control group, and there was significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). The clinical efficacies for TAO ophthalmopathy activity were not significantly different between the two groups ( $P > 0.05$ ). No <sup>99</sup>Tc-MDP-associated adverse reactions were found in the experimental group. **Conclusion** <sup>99</sup>Tc-MDP combined with MSS shows satisfactory effect for treatment of thyroid-associated ophthalmopathy, especially for exophthalmia, with no <sup>99</sup>Tc-MDP-associated adverse reactions, and can shorten the period of corticosteroid treatment.

**[Key words]** technetium-99 methylenediphosphonate; methylprednisolone; Graves ophthalmopathy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(7):808-809]

甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)又称Graves眼病,是一种与Graves病密切相关的自身免疫性眼眶疾病。<sup>99</sup>锝-亚甲基二膦酸盐注射液(<sup>99</sup>Tc-MDP,云克)是一种半衰期较长的核素制剂,单独使用<sup>99</sup>Tc-MDP治疗TAO疗效肯定<sup>[1-2]</sup>,但也有人认为有效率较糖皮质激素低<sup>[3]</sup>。本研究考察了<sup>99</sup>Tc-MDP和糖皮质激素联合用药的效果,现报告如下。

### 1 资料和方法

1.1 一般资料 选取我院2007年9月至2011年8月42例

TAO患者为研究对象,男15例,女27例,平均年龄45.6(23~65)岁,病程均在1年以内。所有患者均符合TAO的临床诊断标准,伴或者不伴有甲亢症状,局部症状及体征包括异物感、眼胀、畏光、流泪、复视、视力下降、斜视、结膜充血、眼睑水肿、双眼突出及闭合不全等。采用1992年国际特别委员会推荐的Graves眼病活动性临床评分标准<sup>[4]</sup>进行评价,所有患者的评分均在2分以上。甲亢并发突眼按突眼程度19~20 mm、20~23 mm、>23 mm分别为轻、中、重度,其中轻度突眼23例,中度12例,重度7例。治疗前均行双眼

**[收稿日期]** 2012-02-15**[接受日期]** 2012-05-07**[作者简介]** 王 玲, 硕士, 主治医师. E-mail: hy\_wl@sina.com

彩超及眼眶CT检查了解眼外肌肥厚程度并排除球后占位性病变,排除激素治疗禁忌证者。

1.2 患者分组和治疗方法 采用随机对照表将符合标准的42例研究对象分为2组,一组为对照组(20例),接受甲泼尼龙琥珀酸钠粉针冲击治疗,将1000 mg甲泼尼龙琥珀酸钠粉针剂溶解于500 ml生理盐水中静滴,连续冲击3 d,间歇5 d,间歇期间口服泼尼松片40 mg/d,连续2~3个疗程,随后从口服泼尼松片40 mg/d开始缓慢减量,4个月后停药。另一组为实验组(22例),将100~200 mg<sup>99</sup>Tc-MDP(20~40套)溶解于250 ml生理盐水中静滴,每周2次,连续治疗至少2周,根据患者经济情况可以重复治疗;同时接受甲泼尼龙琥珀酸钠粉针冲击治疗(方案同对照组),口服泼尼松片40 mg/d减量,1个月后停药。伴有甲亢症状者同时行抗甲状腺药物治疗或<sup>131</sup>I治疗。从治疗开始及随后的每个月由同一眼科医生检查眼部变化情况,监测治疗过程中有无不良反应。

1.3 疗效的评价 从开始治疗后4个月评价疗效。采用1992年美国甲状腺协会(ADHOC)推荐的浸润性突眼临床评分标准,治疗4个月后只要记录到符合以下标准的均为有效,病情反复的患者也计算在内:突眼度降低 $\geq 3$  mm为显效,降低2~3 mm或1~2 mm为有效。Graves眼病活动性采用标准<sup>[4]</sup>;评分降低 $> 2$ 分显效,降低2分有效,降低 $< 2$ 分无效。

1.4 统计学处理 采用SPSS 11.0软件进行统计分析,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或两样本非参数检验(Mann-Whitney检验),检验水平( $\alpha$ )为0.05。

## 2 结果

2.1 总体疗效 42例患者治疗前均有不同程度的突眼,治疗后4个月突眼度均有改善,总有效率为78.6%(33/42),其中甲亢症状控制及无甲亢症状的患者突眼度有效率(92.3%,24/26)高于甲亢症状未控制者(56.3%,9/16),差异有统计学意义( $P < 0.05$ );轻度突眼的患者有效率(95.6%,22/23)高于中度突眼患者(66.7%,8/12)和重度突眼患者(42.8%,3/7),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.2 两组疗效的比较 对照组治疗前后平均突眼度为(20.15 $\pm$ 1.87)、(19.17 $\pm$ 0.96) mm;实验组治疗前后平均突眼度为(20.13 $\pm$ 1.91)、(16.89 $\pm$ 0.78) mm。实验组突眼度有效率高于对照组( $P < 0.05$ ),但两组患者Graves眼病活动性治疗效果相当,差异无统计学意义,详见表1。

表1 两组患者治疗效果比较

| 组别  | 例数 | 突眼度 |    |    | Graves眼病活动性 |    |    |
|-----|----|-----|----|----|-------------|----|----|
|     |    | 显效  | 有效 | 无效 | 显效          | 有效 | 无效 |
| 对照组 | 20 | 2   | 11 | 7  | 8           | 10 | 2  |
| 实验组 | 22 | 8   | 12 | 2  | 8           | 11 | 3  |

2.3 不良反应及病情反复情况 实验组未出现与<sup>99</sup>Tc-MDP相关的不良反应,其中1例患者出现失眠,3例患者出现打嗝等与糖皮质激素相关的不良反应;对照组患者有5例体质量明显增加、呈现向心性肥胖,3例失眠,3例出现恶心、打嗝等与糖皮质激素相关的不良反应。随访4个月至1年,实验组

并未发现病情反复的患者;对照组2例患者在激素减量过程中出现病情反复,再次出现畏光、流泪、眼球前突等症状。

## 3 讨论

TAO是一种自身免疫性疾病,可以眼科症状作为首发症状,伴或不伴有甲状腺功能亢进。TAO具体发病机制不明确,目前认为是淋巴细胞(主要是T<sub>H</sub>细胞)参与了自身免疫反应,释放出各种细胞因子,特别是肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )。眼眶内成纤维细胞抗原的表达产生了大量的葡萄糖胺聚糖和胶原蛋白,则是发病的关键<sup>[5]</sup>。

目前治疗TAO的方法很多,但尚无特效治疗方法。单一使用糖皮质激素疗效较好,但疗程较长,长期使用后会出现类似库欣综合征等并发症,且停药及减量后病情又容易复发。Yan等<sup>[6]</sup>研究发现<sup>99</sup>Tc-MDP能抑制来自TAO患者的细胞因子诱导激活的眼后成纤维细胞。有学者曾将<sup>99</sup>Tc-MDP和糖皮质激素治疗TAO进行对比,单独使用<sup>99</sup>Tc-MDP有效率为55.6%,单独使用糖皮质激素有效率为70%<sup>[3]</sup>。本研究将<sup>99</sup>Tc-MDP联合甲泼尼龙琥珀酸钠粉针治疗TAO,结果表明联合使用疗效明显,有效率达到90.9%(20/22),尤其在突眼度的改善方面优于单用糖皮质激素组,而且缩短了糖皮质激素的使用时间。实验组虽然也出现了与糖皮质激素相关的不良反应,但因应用糖皮质激素时间短,不良反应发生的例数少,症状轻。

有研究发现,突眼越严重的TAO患者采用<sup>99</sup>Tc-MDP治疗效果越差,而突眼程度较轻者疗效更好<sup>[1]</sup>;也有学者发现,在适量、短期的抗甲状腺药物治疗或经<sup>131</sup>I治疗甲亢症状、体征缓解后,再行<sup>99</sup>Tc-MDP治疗突眼疗效更好<sup>[7]</sup>。本研究中病例数较少,仅发现突眼程度轻和甲亢症状控制好的患者疗效较好。

## 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

## [参考文献]

- [1] 吴立兵,叶方,刘刚. 锝<sup>[99Tc]</sup>亚甲基二膦酸盐注射液治疗甲状腺功能亢进并发浸润性突眼88例[J]. 医药导报, 2010, 11:1436-1437.
- [2] 邹启富,周颖春. “云克”治疗甲亢伴浸润性突眼18例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7:2831.
- [3] 黄艳,谭兴普. 云克与糖皮质激素治疗Graves'眼病的临床分析[J]. 医学理论与实践, 2008, 21:448-449.
- [4] International Ad Hoc Committee. Classification of eye changes of Graves' disease [J]. Thyroid, 1992, 2:235-236.
- [5] Feldon S E, Park D J, O'Loughlin C W, Nguyen V T, Landskroner-Eiger S, Chang D, et al. Autologous T-lymphocytes stimulate proliferation of orbital fibroblasts derived from patients with Graves' ophthalmopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46: 3913-3921.
- [6] Yan S X, Wang Y, Peng G J, Lu X P, Fu Y. Effects of technetium-99 methylenediphosphonate on cytokine-induced activation of retro-ocular fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy [J]. Nucl Med Commun, 2011, 32:142-146.
- [7] 韦智晓,李俊红,覃伟武,李亚范. 云克配合<sup>131</sup>I治疗Graves病合并Graves眼病的近期疗效[J]. 中国医学影像技术, 2008, 10: 1644-1646.

[本文编辑] 孙岩